

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許出願公告番号

特公平6-65647

(24)(44)公告日 平成6年(1994)8月24日

(51)Int.Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A61K 31/21	ADA ABN	9283-4C		

発明の数1(全2頁)

(21)出願番号	特願昭60-126425	(71)出願人	999999999 株式会社三和化学研究所 愛知県名古屋市中区東外堀町35番地
(22)出願日	昭和60年(1985)6月12日	(72)発明者	黒野 昌庸 愛知県名古屋市中区東上1丁目7-17
(65)公開番号	特開昭61-288327	(72)発明者	山崎 幸右 愛知県海部郡菰田町菰田寺郷満10-1
(43)公開日	昭和61年(1986)12月16日	(72)発明者	大綱 勉 愛知県名古屋市中区東外堀町35番地 株式 会社三和化学研究所内
		(74)代理人	弁理士 佐々木 功
		審査官	松浦 新司
		(56)参考文献	特開 昭50-129520(JP, A) 特開 昭56-71046(JP, A) 特開 昭57-14529(JP, A) 特開 昭57-128622(JP, A)

(54)【発明の名称】 移植皮膚処置剤

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】少量のニトログリセリンを主成分としていることを特徴とする、移植皮膚処置剤。

【発明の詳細な説明】

(産業上の利用分野)

本発明は移植皮膚処置剤に係る。本明細書において「移植皮膚処置」とは移植用皮膚の前処置及び植皮後においてその活着を促進する施療処置を指称する。

(従来の技術)

従来、皮膚移植に際しては、その活着率を向上させる目的でホルモン例えば副腎皮質ホルモンを含有する軟膏剤等が主として使用されてきた。

(発明の背景)

ニトログリセリンは冠血管拡張作用を有しており、狭心症の発作時においてその抑制のために、及び発作予防を

2

目的として汎用されている。これらの目的で使用されるニトログリセリン製剤は全身作用を対象としており、現在我国においては経口剤又は坐剤の形態のものである。しかしながら、欧米では経皮吸収により全身作用をもたらすニトログリセリン外用製剤も市販されており、本出願人会社も、このような外用剤の研究を従来から行っており(例えば特開昭55-2604及び同55-72108公報参照)、現在も実用化に向けて研究開発中である。本発明者等はニトログリセリンの薬理作用について更に研究を重ねた結果、少量を経皮吸収させる場合ニトログリセリンは皮膚呼吸の促進をもたらすことを見出して本発明の端緒を得た。

即ち、移植皮膚の活着を目的として皮膚再生能を有するホルモン製剤を使用する場合には、或る程度連用することが要求されるので副作用が懸念されるが、少量のニト

(2)

特公平6-65647

3

ログリセリンであれば、その虞はなくなるからである。

(発明の目的)

従って、本発明の目的は、ホルモン製剤に代わる移植皮膚処置剤を提供することにある。

(目的を達成するための手段及び作用)

本発明によれば、上記の目的は、少量のニトログリセリンを主成分としている移植皮膚処置剤により達成される。

本発明による移植皮膚処置剤に配合されるニトログリセリンの量は適宜であるが、使用量としてはニトログリセリンとして1日当り6mg以下が好ましい。

(発明の効果)

本発明による移植皮膚処置剤は、配合されているニトログリセリンが少量であるにも拘らず、皮膚呼吸を促進する。従って、移植用に採取される部位における皮膚の前処置及び植皮後にその活着を促進する施療処置に有効である。

従って、本発明は副作用が懸念されるホルモン系皮膚再生剤と比較する場合に使用安全性において極めて優れている。

(製造例等)

次に、製造例及び薬理試験例により本発明を更に詳細に且つ具体的に説明する。

製造例1(軟膏剤)

下記の諸成分を用い、常法により軟膏剤を製造した。この軟膏剤は1g中にニトログリセリンを10mg含有している。

成分	重量(g)
ニトログリセリン・乳糖10倍散	100
25%加水ラノリン	600
白色ワセリン	残部
	1000g

製造例2(液剤)

下記の諸成分を用い、常法により液剤を製造した。この液剤は1ml中にニトログリセリンを10mg含有している。

成分	配合量
ニトログリセリン・サイクロデキストリン包接物10倍散	100g
ジフェニルヒドロラミン	20ml
グリセリン	250g
トラガント	50g
精製水	残部
	1000ml

製造例3(クリーム剤)

下記の諸成分を用い、常法によりクリーム剤を製造した。このクリーム剤は1g中にニトログリセリンを5mg含有している。

4

成分	重量(g)
ニトログリセリン・サイクロデキストリン包接物10倍散	50
安息香酸ナトリウム	5
セバチン酸ジェチル	100
蜂蠟	40
ポリオキシエチレンエーテル硫酸ナトリウム	60
ワセリン	残部
	1000g

薬理試験例

体重360±10gの雄性モルモット1群3例を用い、エーテル麻酔下で背部を脱毛し、電気ゴテにより1-2cm²範囲の局所熱傷を受傷させ、受傷面にペニシリンプロカイン液を塗布し、通気性テープで固定カバーした。

受傷から7日後に、エーテル麻酔下で腹部にニトログリセリン軟膏50mg(製造例1による軟膏剤であって、ニトログリセリンとして0.5mg含有)を塗布し、その30分後に軟膏残留物を拭き取り、洗浄し、次いで採皮刀にて皮膚を1-2cm²程度採取し、これを専用ヘラに展張させ、採皮部については常法により閉鎖処置した。

一方、前記の熱傷による壊死層については、同様に採皮刀にて出血が認められる健常組織部に達する層部分に至るまで切除し、壊死層の除去後にアドレナリン溶液を浸したガーゼにて止血処置し、専用ヘラに展張させた上記の皮膚片を移植した。移植皮膚の表面をガーゼにて圧迫固定し、次いで上部に通気性テープを貼着して固定させた。植皮処置後12時間毎にバルビタールを2回にわたり筋注することにより安静状態を保った。植皮から5日後に植皮部を開披し、1日1回の割合で10日間にわたり製造例3によるクリーム剤を塗布して施療すると共に、植皮状況を観察した(クリーム剤の使用量は1回当り1g以下であり、これはニトログリセリンとして5mg以下に相当する)。

結果は下記の表に示される通りであり、未処置の対照群及び移植用皮膚に前処理のみを施した試験群に、共に、3例中1例の死亡例があったが、移植用皮膚に前処理を施し且つ移植後にも施療した試験群には死亡例はなく、又対照群においては植皮が不完全であったが、試験群では全例活着し、植皮に成功した。

	観察結果
対照群(未処置)	不良(2例)
試験群	
前処理のみ	良(2例)
前処理+施療	優良(2例)

*** NOTICES ***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The transplant skin preparation agent characterized by making a small amount of nitroglycerin into a principal component.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

(Field of the Invention)

this invention relates to a transplant skin preparation agent. the free medical treatment which promotes the taking root after the pre-disposal of the skin for a transplant, and **** with "transplant skin disposal" in this specification -- the designation of the disposal is carried out

(Prior art)

the former and a skin transplant -- facing -- the taking root -- the ointment which contains hormone, for example, adenocorticotrophic hormone, in order to raise a rate has mainly been used

(Background of invention)

Nitroglycerin has crown vasodilatation and is used widely for the purpose of the fit prevention for the suppression at the time of the fit of angina. The nitroglycerin tablet used for these purpose is [in / present our country / for systemic action] the thing of the form of an oral agent or a ** agent.

However, the nitroglycerin external application tablet which brings about systemic action by percutaneous absorption in Europe and America is also marketed, this people company is also studying such a medicine for external application from the former (for example, refer to JP,55-2604,A and this 55-72108 official report), and it is also under research and development towards utilization now.

As a result of repeating research further about the medicinal action of nitroglycerin, when this invention person etc. did percutaneous absorption of the small quantity, nitroglycerin found out bringing about promotion of skin respiration and acquired the start of this invention.

That is, it is because it will lose the fear if it is a small amount of nitroglycerin, although we are anxious about a side effect since a certain thing [carrying out grade continuous use] is required, in using the hormone tablet which has skin regenerative capacity for the purpose of taking root of the transplant skin.

(The purpose of invention)

Therefore, the purpose of this invention is to offer the transplant skin preparation agent replaced with a hormone tablet.

(The means and operation for attaining the purpose)

According to this invention, the above-mentioned purpose is attained by the transplant skin preparation agent which makes a small amount of nitroglycerin the principal component.

Although the amount of the nitroglycerin blended with the transplant skin preparation agent by this invention is proper, as the amount used, 6mg or less per day is desirable as nitroglycerin.

(Effect of the invention)

The transplant skin preparation agent by this invention promotes skin respiration, although the nitroglycerin blended is little. therefore, the free medical treatment which promotes the taking root after the pre-disposal of the skin in the part extracted for a transplant, and **** -- it is effective in disposal. Therefore, this invention is extremely excellent in use safety in comparison with the hormone system skin regenerative by which we are anxious about a side effect.

(Example of manufacture etc.)

Next, the example of manufacture and the example of a pharmacological test explain this invention still in detail and concretely.

The example 1 (ointment) of manufacture

The ointment was manufactured by the conventional method using many following components. This ointment contains 10mg of nitroglycerin in 1g.

**** Part (Weight g) nitroglycerin and 10 times many lactose [as this] powder 10025% adding-water lanolin 600 white vaselines Remainder Example 2 (liquid medicine) of 1000g manufacture**

Liquid medicine was manufactured by the conventional method using many following components. This liquid medicine contains 10mg of nitroglycerin in 1ml.

成分	配合量
ニトログリセリン・サイクロデキ ストリン包接物10倍散	100g
ジフェニルヒドロラミン	20ml
グリセリン	250g
トラガント	50g
精製水	残部
	1000ml

The example 3 (cream pharmaceuticals) of manufacture

Cream pharmaceuticals were manufactured by the conventional method using many following components. These cream pharmaceuticals contain 5mg of nitroglycerin in 1g.

成分	重量(g)
ニトログリセリン・サイクロデ キストリン包接物10倍散	50
安息香酸ナトリウム	5
セバチン酸ジエチル	100
鯨蠟	40
ポリオキシエチレンエーテル磷 酸ナトリウム	60
ワセリン	残部
	1000g

Using three male guinea pig 1 groups with an example weight [of a pharmacological test] of 360**10g, it carries out depilating of the back under anesthesia, and wounded [of the partial burn of 1-2cm² range] was carried out by electric GOTE, penicillin procaine liquid was applied to the wounded side, and fixed covering was carried out on the permeability tape.

Seven days after wounded, applied 50mg (it is an ointment by the example 1 of manufacture, and 0.5mg is contained as nitroglycerin) of nitroglycerin ointment to the abdomen under anesthesia, wiped off and washed the ointment residue after the 30 minutes, subsequently extracted the skin about two one to 2 cm in *****, the exclusive spatula was made to spread this, and closing measures were taken by the conventional method about *****.

On the other hand, it excised until it resulted in a part for the layer which reaches the healthy organization section in which bleeding is similarly accepted in ***** about the necrosis layer by the aforementioned burn, and **** measures were taken with the gauze in which the adrenalin solution was dipped after removal of a necrosis layer, and the above-mentioned piece of the skin which the exclusive spatula was made to spread was transplanted. Pressure fixation of the front face of the transplant skin is carried out with gauze, and subsequently to the upper part the permeability tape was stuck, and it was made to fix. The quiet state was maintained by carrying out intramuscular injection of the PARUBI tar 2 times every 12 hours after **** disposal. The ***** situation was observed, while applying cream

pharmaceuticals according ***** to the example 3 of manufacture over ten days at day ***** and 1 time per of rate and giving free medical treatment after [of *****] five days (the amount of the cream pharmaceuticals used is 1g or less per time, and this is equivalent to 5mg or less as nitroglycerin). Although there was no example of death in the examination group which pretreated on the skin for a transplant and gave free medical treatment also after the transplant although a result is as being shown in the following table and there was both an example of death in the examination group which only pretreated on an undisposed control group and the skin for a transplant among three examples and ***** was imperfect in the control group, by the examination group, all example taking root was carried out and it succeeded in *****.

	観察結果
対照群(未処置)	不良(2 例)
試験群	
前処理のみ	良(2 例)
前処理+治療	優良(2 例)

[Translation done.]